

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemetrexed Glenmark, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Pemetrexed Glenmark, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pemetrexed Glenmark, 100 mg

Każda fiolka zawiera pemetreksed disodowy siedmiowodny co odpowiada 100 mg pemetreksedu. Po rekonstytucji, roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Przed podaniem konieczne jest dalsze rozcieńczenie przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda fiolka zawiera około 11 mg sodu.

Pemetrexed Glenmark, 500 mg

Każda fiolka zawiera pemetreksed disodowy siedmiowodny co odpowiada 500 mg pemetreksedu. Po rekonstytucji, roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Przed podaniem konieczne jest dalsze rozcieńczenie przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda fiolka zawiera około 54 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Liofilizowana bryła lub proszek o barwie białej do jasnożółtej lub zielono-żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Produkt leczniczy Pemetrexed Glenmark w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany do stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Produkt leczniczy Pemetrexed Glenmark w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Pemetrexed Glenmark w monoterapii jest wskazany jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Pemetrexed Glenmark w monoterapii jest wskazany jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Pemetrexed Glenmark można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.) podawana we wlewie dożylnym przez 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² pc. podawana we wlewie przez 2 godziny, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz musi on być odpowiednio nawodniony przed i (lub) po podaniu cisplatyny (szczegółowe dane dotyczące cisplatyny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku).

Pemetreksed w monoterapii

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym przez 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

Premedykacja

W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania i następnego dnia pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów. Dawka kortykosteroidu powinna odpowiadać dawce 4 mg deksametazonu, podawanego doustnie dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową (patrz punkt 4.4). Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający kwas foliowy (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć, co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B₁₂ (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzyknięcia witaminy B₁₂ można wykonywać w dniu podania pemetreksedu.

Monitorowanie stanu pacjenta

Przed podaniem każdej dawki pemetreksedu należy monitorować stan pacjenta i wykonać pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych (rozmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym podaniem chemioterapii należy wykonać badania krwi oceniające czynności nerek i wątroby. Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *Absolute Neutrophil Count*, ANC) ≥ 1500 komórek/mm³, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³.

Klirens kreatyniny powinien wynosić ≥ 45 ml/min.

Bilirubina całkowita powinna wynosić $\leq 1,5$ razy powyżej górnej granicy normy; fosfataza zasadowa. Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) oraz aminotransferaza alaninowa (AlAT) powinny wynosić ≤ 3 razy powyżej górnej granicy normy. U pacjentów z przerzutami guza do wątroby dopuszczalne są wartości aktywności fosfatazy zasadowej, AspAT i AlAT ≤ 5 razy powyżej górnej granicy normy.

Dostosowanie dawki

Decyzję o dostosowaniu dawki przed rozpoczęciem kolejnego cyklu chemioterapii należy podejmować na podstawie najniższych wartości parametrów morfologii krwi oznaczonych podczas poprzedniego cyklu lub największego nasilenia objawów toksyczności, przy którym nie wystąpiły zmiany w obrazie krwi. Rozpoczęcie kolejnego cyklu można opóźnić, by w ten sposób umożliwić powrót do zdrowia. Po uzyskaniu poprawy stanu pacjenta, należy kontynuować leczenie zgodnie z zasadami przedstawionymi w tabelach 1., 2. i 3., które dotyczą zarówno stosowania produktu leczniczego Pemetrexed Glenmark w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cisplatyną.

Tabela 1 - Dostosowanie dawki pemetreksedu (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność hematologiczna	
Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów < 500/mm ³ i najmniejsza liczba płytek ≥ 50 000/mm ³	75% poprzedniej dawki (zarówno produktu leczniczego Pemetrexed Glenmark, jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek <50 000/mm ³ bez względu na to, jaka jest najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów	75% poprzedniej dawki (zarówno produktu leczniczego Pemetrexed Glenmark, jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek <50 000/mm ³ z krwawieniem ^a bez względu na to, jaka jest najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów	50% poprzedniej dawki (zarówno produktu leczniczego Pemetrexed Glenmark, jak i cisplatyny)

^a Zgodnie z definicją krwawień stopnia 2. lub wyższego wg ogólnych kryteriów toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC, v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute.

Jeżeli wystąpią działania toksyczne ≥ 3. stopnia, inne niż zmiany w obrazie krwi (bez objawów toksyczności neurologicznej), należy przerwać stosowanie pemetreksedu aż do powrotu ocenianych parametrów do wartości sprzed leczenia lub niższych. Ponowne leczenie należy rozpocząć zgodnie z wytycznymi z tabeli 2.

Tabela 2 - Modyfikacja dawki produktu leczniczego Pemetrexed Glenmark (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi^{a, b}		
	Dawka produktu leczniczego Pemetrexed Glenmark (mg/m²)	Dawka cisplatyny (mg/m²)
Jakiegokolwiek działania niepożądane stopnia 3. lub 4. z wyjątkiem zapalenia błon śluzowych	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Biegunka wymagająca hospitalizacji (bez względu na nasilenie) lub biegunka stopnia 3. lub 4.	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Zapalenie błon śluzowych stopnia 3. lub 4.	50% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki

^a Ogólne kryteria toksyczności (CTC v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

^b Bez objawów toksyczności neurologicznej

Jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej, dawkę pemetreksedu i cisplatyny należy zmodyfikować zgodnie z danymi z tabeli 3. W przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4., leczenie należy przerwać.

Tabela 3 - Modyfikacja dawki pemetreksedu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna		
Nasilenie objawów wg CTC^a	Dawka produktu leczniczego Pemetrexed Glenmark (mg/m²)	Dawka cisplatyny (mg/m²)

0 – 1	100% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki
2	100% poprzedniej dawki	50% poprzedniej dawki

^a Ogólne Kryteria Toksyczności (CTC v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

Leczenie pemetreksedem należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności hematologicznej lub innego rodzaju, stopnia 3. lub 4. po dwukrotnym zmniejszeniu dawki. Leczenie należy przerwać natychmiast, jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, aby osoby w wieku 65 lat i starsze były w większym stopniu narażone na działania niepożądane w porównaniu z osobami w wieku do 65 lat. Brak szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u osób w podeszłym wieku innych niż te konieczne dla wszystkich pacjentów.

Dzieci i młodzież

Stosowanie pemetreksedu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej i niedrobnokomórkowego raka płuca.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek [wielkość przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate, GFR) obliczana na podstawie standardowego wzoru Cockrofta i Gaulta lub przez pomiar przesączania kłębuszkowego metodą klirensu Tc99m-DPTA z surowicy]

Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki. W badaniach klinicznych nie stwierdzono konieczności zmiany dawki (z wyjątkiem zaleceń dla wszystkich pacjentów) u pacjentów z klirensem kreatyniny ≥ 45 ml/min. Brak dostatecznej ilości danych dotyczących stosowania pemetreksedu u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie wykazano związku między aktywnością AspAT, AlAT, całkowitym stężeniem bilirubiny a farmakokinetyką pemetreksedu. Nie przeprowadzono jednak osobnych analiz dla podgrup pacjentów z objawami zaburzeń czynności wątroby jak np. zwiększenie stężenia bilirubiny $> 1,5$ razy powyżej górnej granicy normy i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz > 3 razy powyżej górnej granicy normy (u pacjentów bez przerzutów nowotworu do wątroby) lub > 5 razy powyżej górnej granicy normy (u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do wątroby).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Pemetrexed Glenmark podaje się dożylnie. Produkt leczniczy Pemetrexed Glenmark należy podawać we wlewie dożylnym przez 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego Pemetrexed Glenmark oraz instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego Pemetrexed Glenmark przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pemetreksed może wywoływać mielosupresję, objawiającą się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością (lub pancytopenią) (patrz punkt 4.8). Mielosupresja jest zwykle działaniem toksycznym powodującym konieczność zmniejszenia dawki. Pacjentów należy monitorować pod kątem mielosupresji podczas leczenia, a pemetreksedu nie należy podawać pacjentom do czasu, aż bezwzględna liczba neutrofili (ANC) powróci do ≥ 1500 komórek/mm³, a liczba płytek krwi powróci do $\geq 100\,000$ komórek/mm³. Decyzje o zmniejszeniu dawki leku podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości liczby neutrofili i płytek krwi i największego stopnia nasilenia objawów toksyczności innych niż zmiany w obrazie krwi (patrz punkt 4.2).

U osób, które przyjmowały kwas foliowy i witaminę B₁₂ przed rozpoczęciem leczenia pemetreksedem stwierdzono mniejszą toksyczność oraz zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych hematologicznych i niehematologicznych stopnia 3. lub 4., np. neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażeń z neutropenią stopnia 3. lub 4. Wszystkim pacjentom leczonym pemetreksedem należy zatem zalecić profilaktyczne stosowanie kwasu foliowego i witaminy B₁₂ w celu zmniejszenia toksyczności związanych z leczeniem (patrz punkt 4.2).

U pacjentów nieleczonych wcześniej kortykosteroidami zgłaszano reakcje skórne. Wstępne leczenie deksametazonem (lub jego odpowiednikiem) może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie reakcji skórnych (patrz punkt 4.2).

Zbadano niewystarczającą liczbę pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 45 ml/min. Dlatego nie zaleca się stosowania pemetreksedu u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 45 ml/min (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min) nie powinni przyjmować niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) takich jak ibuprofen i kwas acetylosalicylowy (> 1,3 g na dobę) na 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, zakwalifikowanych do terapii pemetreksedem, należy przerwać stosowanie NLPZ o długim okresie półtrwania na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, zgłaszano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U wielu pacjentów, u których pojawiły się te zaburzenia stwierdzono obecność czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie, wcześniej rozpoznane nadciśnienie lub cukrzycę. Po wprowadzeniu do obrotu, podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, zgłaszano również występowanie nerkowej moczówki prostej i martwicy cewek nerkowych. Większość z tych zdarzeń ustępowała po odstawieniu pemetreksedu. Należy regularnie kontrolować, czy u pacjenta nie występuje ostra martwica cewek nerkowych, zaburzenia czynności nerek oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy nerkowej moczówki prostej (np. hipernatremia).

Wpływ płynu w trzeciej przestrzeni, np. wysięku do opłucnej lub wodobrzusza, na pemetreksed, nie został w pełni określony. W badaniu 2. fazy, u 31 pacjentów z guzami litymi i stabilnym płynem w trzeciej przestrzeni, po podaniu dawki pemetreksedu nie wykazano różnic w znormalizowanym stężeniu w osoczu ani w klirensie w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu w trzeciej przestrzeni. Dlatego też, należy rozważyć wykonanie drenażu płynu nagromadzonego w trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetreksedu, jednak może nie być to konieczne.

Obserwowano przypadki znacznego odwodnienia związanego z toksycznym działaniem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną na układ pokarmowy. W związku z tym przed i (lub) po leczeniu należy podać pacjentowi leki przeciwwymiotne oraz odpowiednio go nawodnić.

Ciężkie zdarzenia niepożądane układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe obserwowano niezbyt często podczas badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu, zwykle gdy był stosowany w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których obserwowano te zdarzenia niepożądane, wcześniej występowały czynniki ryzyka chorób układu krążenia (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z nowotworem często stwierdza się zaburzenie funkcji układu odpornościowego. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek żywych atenuowanych (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Zaleca się, aby mężczyźni dojrzało płciowo nie decydowali się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 3 miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną. Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę dotyczącą przechowania nasienia.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu. Należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia tych pacjentów oraz zachować ostrożność w przypadku stosowania innych środków uwrażliwiających na promieniowanie.

U pacjentów, którzy w ciągu poprzedzających tygodni lub lat poddawani byli radioterapii zgłaszano przypadki nawrotu objawów popromiennych.

Substancje pomocnicze

Pemetrexed Glenmark, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Pemetrexed Glenmark, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Ten produkt leczniczy zawiera 54 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 2,7% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych, a w mniejszym stopniu w wyniku przesączania kłębuszkowego. Jednoczesne stosowanie leków o toksycznym wpływie na nerki (np. antybiotyki aminoglikozydowe, diuretyki pętłowe, związki platyny, cyklosporyna) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego klirensu pemetreksedu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z tymi lekami. Jeżeli konieczne, należy uważnie monitorować klirens kreatyniny.

Jednoczesne stosowanie substancji, które również są wydalone w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych (np. probenecyd, penicylina) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego klirensu pemetreksedu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z tymi lekami. Jeżeli konieczne, należy uważnie monitorować klirens kreatyniny.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min), stosowanie dużych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, takich jak ibuprofen > 1600 mg na dobę)

oraz kwasu acetylosalicylowego w większych dawkach ($\geq 1,3$ g na dobę) może spowodować zmniejszenie wydalania pemetreksedu a w konsekwencji zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych. Dlatego, należy zachować ostrożność w czasie stosowania większych dawek NLPZ oraz kwasu acetylosalicylowego jednocześnie z pemetreksedem u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min).

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min), nie należy stosować jednocześnie pemetreksedu z NLPZ (np. ibuprofen) lub z kwasem acetylosalicylowym w większych dawkach 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4).

Ze względu na brak danych dotyczących możliwych interakcji z NLPZ o dłuższym okresie półtrwania takich jak piroksykam lub rofekoksyb, u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek należy przerwać stosowanie tych leków co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dzień podania leku i co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4). Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie NLPZ, należy uważnie monitorować stan pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności, szczególnie zahamowania czynności szpiku i toksyczności ze strony przewodu pokarmowego.

Metabolizm pemetreksedu w wątrobie zachodzi w ograniczonym stopniu. Z badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów z ludzkiej wątroby wynika, że nie należy oczekiwać klinicznie istotnego hamowania przez pemetreksed klirensu metabolicznego leków metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych

Ze względu na zwiększone ryzyko zakrzepów u pacjentów z nowotworami, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Ze względu na duże zmiany sprawności układu krzepnięcia krwi u tego samego pacjenta na różnych etapach choroby i możliwość interakcji doustnych leków przeciwzakrzepowych i leków przeciwnowotworowych konieczny jest częstszy pomiar wskaźnika INR (ang. *International Normalised Ratio*), jeżeli podjęto decyzję o podawaniu pacjentowi leków przeciwzakrzepowych.

Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie: szczepionka przeciwko żółtej gorączce: ryzyko wystąpienia prowadzącego do zgonu uogólnionego odczynu poszczepiennego (patrz punkt 4.3).

Niezalecane jednoczesne stosowanie: szczepionki żywe atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej gorączce, której jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane): możliwość wystąpienia układowego odczynu mogącego prowadzić do zgonu pacjenta. Ryzyko wystąpienia odczynu jest większe u pacjentów z upośledzeniem układu odpornościowego spowodowanym chorobą podstawową. Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeżeli takie istnieją (*poliomyelitis*) (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Dojrzałym płciowo mężczyźni powinni stosować skuteczne środki antykonieczne i nie powinni poczynić dziecka podczas leczenia i w okresie 3 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania pemetreksedu u kobiet w ciąży, jednak należy podejrzewać, że pemetreksed stosowany w okresie ciąży, podobnie jak inne antymetabolity, powoduje poważne uszkodzenia płodu. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ leku na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Pemetreksedu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że po starannym rozważeniu potrzeb matki i ryzyka dla płodu okazuje się to konieczne (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pemetreksed przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć występowania objawów niepożądanych u dzieci karmionych mlekiem matki leczonej pemetreksedem. W okresie leczenia pemetreksedem należy zaprzestać karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w konserwacji nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzano badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Donoszono jednak o występowaniu znużenia u osób leczonych pemetreksedem. Należy ostrzec pacjentów, by nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, jeżeli wystąpi ten objaw.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii i w skojarzeniu to zahamowanie czynności szpiku, takie jak niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia; oraz objawy toksyczności w obrębie układu pokarmowego, takie jak jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej. Inne działania niepożądane to toksyczny wpływ na nerki, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie lub posocznica i neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 4 wymieniono działania niepożądane niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego obserwowane podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną, w głównych badaniach rejestracyjnych (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN i PARAMOUNT) oraz po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane leku wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Częstość występowania określono w następujących kategoriach:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nie jest znana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych wszystkich stopni niezależnie od związku przyczynowego, obserwowanych w głównych badaniach rejestracyjnych: JMEI (pemetreksed w porównaniu z docetakselem), JMBD (pemetreksed i cisplatyna w porównaniu z gemcytabiną i cisplatyną), JMCH (pemetreksed i cisplatyna w porównaniu z cisplatyną), JMEN i PARAMOUNT (pemetreksed z najlepszym leczeniem objawowym w porównaniu z placebo stosowanym z najlepszym leczeniem objawowym) oraz po wprowadzeniu pemetreksedu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie ^a Zapalenie gardła	Posocznica ^b			Zapalenie skóry i tkanki podskórnej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Leukopenia Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Gorączka neutropeniczna Zmniejszenie liczby płytek krwi	Pancytopenia	Niedokrwistość hemolityczna o podłożu immunologicznym		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Wstrząs anafilaktyczny		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Odwodnienie				
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia smaku Neutropatia obwodowych nerwów ruchowych Neutropatia obwodowych nerwów czuciowych Zawroty głowy	Incydent naczyniowo-mózgowy Udar niedokrwieniny Krwotok wewnętrzny-czaszkowy			
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek Suchość błony śluzowej oczu Wzmoczone łzawienie Suche zapalenie rogówki i spojówki Obrzęk powiek Choroba warstwy powierzchniowej gałki ocznej				
Zaburzenia serca		Niewydolność serca Zaburzenia rytmu serca	Dusznica bolesna Zawał mięśnia sercowego Choroba wieńcowa Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca			

Zaburzenia naczyniowe			Niedokrwienie obwodowe ^c			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zatorowość płucna Śródmiąższowe zapalenie płuc ^{bd}			
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej Jadłowstręt Wymioty Biegunka Nudności	Niestrawność Zaparcie Ból brzucha		Krwotok z odbytnicy Krwotok z przewodu pokarmowego Perforacja jelit Zapalenie błony śluzowej przełyku Zapalenie okrężnicy ^e		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		Zapalenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Łuszczenie skóry	Hiperpigmentacja Świąd Rumień wielopostaciowy Łysienie Pokrzywka		Rumień	Zespół Stevensa-Johnsona ^b Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka ^b Pemfigoid Pęcherzowe zapalenie skóry Nabyte pęcherzowe oddzielenie się naskórka Obrzęk rumieniowy ^f Rzekome zapalenie tkanki podskórnej	

					Zapalenie skóry Wyprysk Świerzb- biączka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie klirensu kreatyniny Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^e	Niewydolność nerek Zmniejszenie wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej				Moczówka prosta nerkowa Martwica cewek nerkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Gorączka Ból Obrzęk Ból w klatce piersiowej Zapalenie błon śluzowych				
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Popromienne zapalenie przełyku Popromienne zapalenie płuc	Nawroty objawów popromiennych		

^a z towarzyszącą neutropenią i bez neutropenii

^b w niektórych przypadkach śmiertelne

^c czasami prowadzące do martwicy kończyn

^d z niewydolnością oddechową

^e obserwowane tylko w przypadku stosowania w skojarzeniu z cisplatyną

^f głównie kończyn dolnych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309.

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszane objawy przedawkowania to neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, zapalenie błon śluzowych, polineuropatia czuciowa i wysypka. Prawdopodobne powikłania przedawkowania leku to mielosupresja, objawiająca się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością. Mogą także wystąpić zakażenia z gorączką lub bez gorączki, biegunka i (lub) zapalenie błon śluzowych. Jeżeli podejrzewane jest przedawkowanie leku należy monitorować stan pacjenta, wykonując badania morfologii krwi, i w razie potrzeby wdrożyć leczenie podtrzymujące. Jeżeli doszło do przedawkowania pemetreksedu, należy rozważyć zastosowanie folianu wapnia lub kwasu foliowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące foliany niezbędne dla podziału komórek.

W badaniach *in vitro* wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu, antagonistyczne do kwasu foliowego, polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (ang. *thymidylate synthase*, TS), reduktazy dihydrofolianowej (ang. *dihydrofolate reductase*, DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (ang. *glycinamide ribonucleotide formyltransferase*, GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących foliany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folianów i białka błonowego wiążącego foliany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Badanie EMPHACIS, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy z pojedynczą ślepą próbą, porównujące stosowanie pemetreksedu z cisplatyną i cisplatyny u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej wykazało, że mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych pemetreksedem i cisplatyną była klinicznie istotnie o 2,8 miesiąca większa w porównaniu z pacjentami leczonymi cisplatyną w monoterapii.

W okresie trwania badania stosowano suplementację małymi dawkami kwasu foliowego i witaminy B₁₂ w celu ograniczenia objawów toksyczności. W głównej analizie wykorzystano dane o wszystkich pacjentach przydzielonych losowo do jednej z podgrup, którzy otrzymali badany lek (pacjenci randomizowani i leczeni). Do analizy podgrup wybrano dane o pacjentach, którzy otrzymywali kwas foliowy i witaminę B₁₂ przez cały okres leczenia ocenianego w badaniu (pacjenci z pełną suplementacją). Wyniki tych analiz skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 5. Skuteczność schematu pemetreksed + cisplatyna w porównaniu z monoterapią cisplatyną w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej

Parametr skuteczności	Pacjenci randomizowani i leczeni		Pacjenci z pełną suplementacją	
	pemetreksed/ cisplatyna (N = 226)	cisplatyna (N = 222)	pemetreksed/ cisplatyna (N = 168)	cisplatyna (N = 163)
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95% CI)	(10,0 - 14,4)	(7,8 - 10,7)	(11,4 - 14,9)	(8,4 - 11,9)
wartość p ^a w teście Log Rank	0,020		0,051	
Mediana czasu do progresji choroby (miesiące)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95% CI)	(4,9 - 6,5)	(2,8 - 4,4)	(5,3 - 7,0)	(2,8 - 4,5)
wartość p ^a w teście Log Rank	0,001		0,008	

Czas do niepowodzenia leczenia (miesiące)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95% CI)	(3,9 - 4,9)	(2,1 - 2,9)	(4,3 - 5,6)	(2,2 - 3,1)
wartość p ^a w teście Log Rank	0,001		0,001	
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie ^b	41,3 %	16,7 %	45,5 %	19,6 %
(95% CI)	(34,8 - 48,1)	(12,0 - 22,2)	(37,8 - 53,4)	(13,8 - 26,6)
wartość p ^a w teście Fisher Exact	< 0,001		< 0,001	

Skróty: CI = przedział ufności

^a wartość p odnosi się do porównań pomiędzy podgrupami

^b w podgrupie pemetrekse + cisplatyna: pacjenci randomizowani i leczeni (N = 225), pacjenci z pełną suplementacją (N = 167)

Stosując Skalę Objawów Raka Płuca (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*) wykazano istotną statystycznie poprawę klinicznie istotnych objawów (ból i duszność) złośliwego międzybłoniaka opłucnej w grupie leczonej pemetrekse + cisplatyna (212 pacjentów) w porównaniu z leczonymi cisplatyną w monoterapii (218 pacjentów).

Stwierdzono także istotne statystycznie różnice parametrów czynności płuc. Obserwowane różnice między grupami były wynikiem poprawy stanu czynnościowego płuc w grupie leczonej pemetrekse + cisplatyna, jak również pogorszenia czynności płuc w grupie kontrolnej z upływem czasu.

Istnieje niewiele danych dotyczących pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej leczonych pemetrekse w monoterapii. Badano stosowanie tego leku w dawce 500 mg/m² pc. w monoterapii u 64 niepoddawanych wcześniej chemioterapii pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 14,1%.

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie II rzutu

W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym III fazy porównującym stosowanie pemetrekse i docetakselu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazano mediany czasu przeżycia wynoszące 8,3 miesiąca w grupie leczonej pemetrekse (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n = 283) i 7,9 miesiąca w grupie leczonej docetakselem (populacja ITT, n = 288). W schemacie leczenia pierwszego rzutu nie stosowano pemetrekse. Analiza zależności między wynikami leczenia określonymi jako czas całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS) a typem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca wykazała przewagę pemetrekse nad docetakselem u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n = 399, 9,3 vs. 8,0 miesięcy, skorygowany współczynnik ryzyka (HR) = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) i przewagę docetakselu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej (n = 172, 6,2 vs. 7,4 miesięcy, skorygowany współczynnik ryzyka (HR) = 1,56; 95% CI = 1,08-2,26, p = 0,018). W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa pemetrekse.

Ograniczone dane kliniczne pochodzące z pojedynczego randomizowanego kontrolowanego badania III fazy wskazują, że skuteczność pemetrekse (mierzona jako czas całkowitego przeżycia – OS i czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej - PFS) u pacjentów leczonych wcześniej docetakselem (n = 41) jest podobna do skuteczności obserwowanej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni docetakselem (n = 540).

Tabela 6. Skuteczność pemetreksedu i docetakselu w niedrobnokomórkowym raku płuca – populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)

	pemetreksed	docetaksel
Przeżycie (miesiące)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana (m)	8,3	7,9
• 95% CI dla mediany	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
• HR	0,99	
• 95% CI dla HR	(0,82 - 1,20)	
• wartość p dla równoważności efektu (HR)	0,226	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (miesiące)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana	2,9	2,9
• HR (95% CI)	0,97 (0,82 - 1,16)	
Czas do niepowodzenia leczenia (miesiące)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana	2,3	2,1
• HR (95% CI)	0,84 (0,71 - 0,997)	
Odpowiedź na leczenie (n: zakwalifikowani do analizy odpowiedzi na leczenie)	(n = 264)	(n = 274)
• Wskaźnik odpowiedzi (%) (95% CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
• Stabilizacja choroby (%)	45,8	46,4

Skróty: CI = przedział ufności, HR = wskaźnik ryzyka, n = całkowita liczebność populacji

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie I rzutu

W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (stopień zaawansowania IIb lub IV) niepoddawanych wcześniej chemioterapii porównywano skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną oraz gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną. W przypadku stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n = 862) osiągnięto pierwszorzędkowy punkt końcowy i uzyskano podobną skuteczność kliniczną jak w przypadku stosowania gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną (ITT, n = 863), w zakresie OS (skorygowany współczynnik ryzyka 0,94; 95% CI = 0,84-1,05). Stopień sprawności wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oceniano na 0 lub 1 w skali ECOG.

Pierwotną analizę skuteczności oparto na wynikach uzyskanych w populacji ITT. Analizy wrażliwości dla głównych punktów końcowych związanych ze skutecznością oceniano też w populacji wyodrębnionej zgodnie z protokołem (ang. *Protocol Qualified* - PQ). Analizy skuteczności oparte na wynikach uzyskanych w populacji PQ są zgodne z wynikami analizami dla populacji ITT i potwierdzają nie mniejszą skuteczność (ang. *non-inferiority*) skojarzonej terapii pemetreksedem i cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatyną.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. *Progression free survival*, PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) były podobne w obydwu ramionach badania. Mediana PFS wynosiła 4,8 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 5,1 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną (skorygowany współczynnik ryzyka 1,04; 95% CI = 0,94-1,15). Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 30,6% (95% CI = 27,3-33,9) w przypadku skojarzonego stosowania pemetreksedu z cisplatyną i 28,2% (95% CI = 25,0-31,4) w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną. Wyniki PFS zostały po części potwierdzone niezależną oceną (do kontroli w sposób losowy wybrano 400/1725 pacjentów).

Analiza wpływu typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca na OS wykazała istotne klinicznie różnice czasu przeżycia w zależności od typu histologicznego, patrz tabela poniżej.

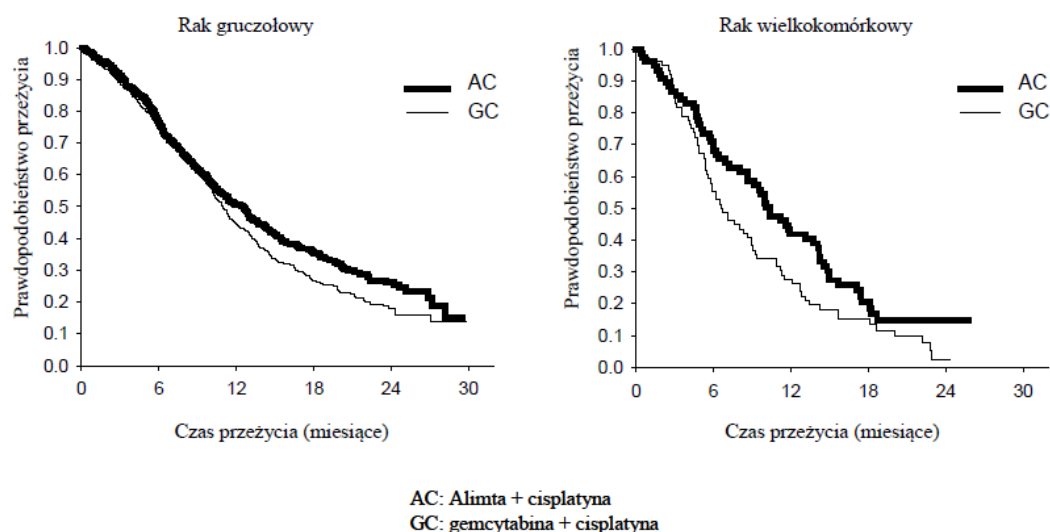
Tabela 7. Skuteczność pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatyną w pierwszym rzucie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca – populacja ITT (ang. *intent-to-treat*) i podgrupy histologiczne

Populacja ITT i podział na podgrupy histologiczne	Mediana czasu przeżycia całkowitego w miesiącach (95% CI)				Skorygowany wskaźnik ryzyka (HR) (95% CI)	Wartość p
	pemetreksed + cisplatyna		gemcytabina + cisplatyna			
Populacja ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 - 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 - 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 - 1,05)	0,259
Gruczołowy (N = 847)	12,6 (10,7 - 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 - 11,9)	N = 411	0,84 (0,71 - 0,99)	0,033
Wielkokomórkowy (N = 153)	10,4 (8,6 - 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 - 9,0)	N = 77	0,67 (0,48 - 0,96)	0,027
Inne (N = 252)	8,6 (6,8 - 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 - 10,6)	N = 146	1,08 (0,81 - 1,45)	0,586
Płaskonabłonkowy (N = 473)	9,4 (8,4 - 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 - 12,1)	N = 229	1,23 (1,00 - 1,51)	0,050

Skróty: CI = przedział ufności, ITT - populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, N= całkowita liczebność populacji

^a Statystycznie istotne aby wykazać nie mniejszą skuteczność, przy całkowitym przedziale ufności dla wskaźnika ryzyka znacznie poniżej przyjętej granicy 1,17645 ($p < 0,001$).

Krzywe przeżywalności Kaplana Meiera w zależności od typu histologicznego



W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa skojarzonej terapii pemetreksedu z cisplatyną.

Pacjenci leczeni pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną rzadziej wymagali transfuzji (16,4% w porównaniu z 28,9%, $p < 0,001$), przetoczenia krwinek czerwonych (16,1% w porównaniu z 27,3%, $p < 0,001$) i płytek krwi (1,8% w porównaniu z 4,5%, $p = 0,002$). Konieczne było podanie pacjentom mniejszej ilości erytropoetyny lub darbepoetyny (10,4% w porównaniu z 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% w porównaniu z 6,1%, $p = 0,004$), i produktów zawierających żelazo (4,3% w porównaniu z 7,0%, $p = 0,021$).

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie podtrzymujące

JMEN

W wielośrodkowym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślepą próbą (JMEN) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetreksedem

stosowanym łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) (n = 441) z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (n = 222) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub z przerzutami (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii dwulekowej pierwszego rzutu zawierającej cisplatynę lub karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem. W dwulekowym schemacie leczenia pierwszego rzutu nie stosowano pemetreksedu. Stopień sprawności wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oceniono na 0 lub 1 w skali ECOG. Pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące do czasu stwierdzenia progresji choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia oceniano od momentu randomizacji po ukończeniu leczenia pierwszego rzutu. Mediana liczby cykli leczenia wyniosła odpowiednio 5 dla leczenia podtrzymującego pemetreksedem oraz 3,5 dla placebo. W sumie 213 pacjentów (48,3%) ukończyło ≥ 6 cykli leczenia, a 103 pacjentów ogółem (23,4%) ukończyło ≥ 10 cykli leczenia pemetreksedem.

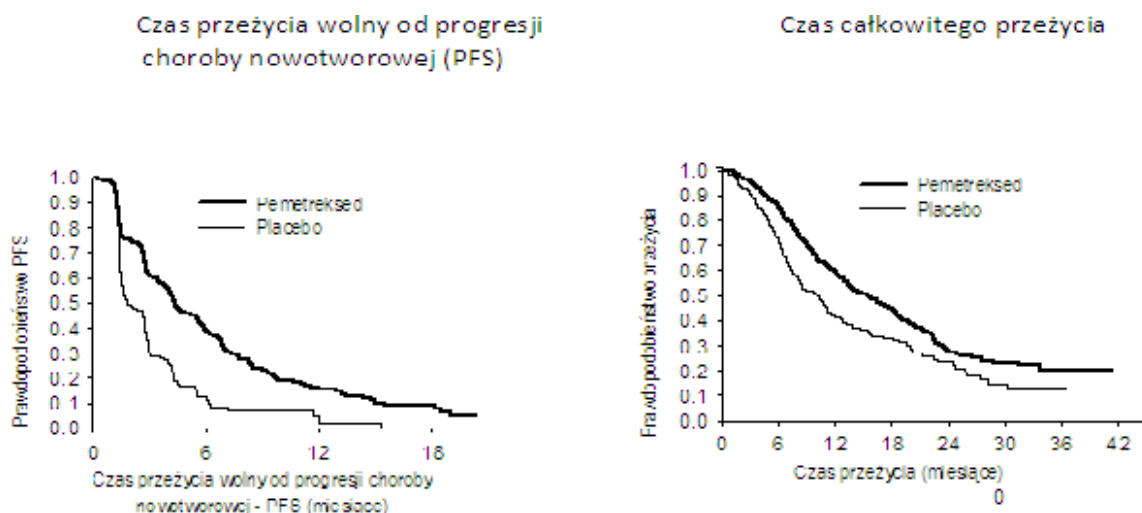
Uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetreksedem w porównaniu z grupą placebo (n = 581, populacja analizowana niezależnie; mediana wyniosła odpowiednio 4,0 miesiące i 2,0 miesiące) (współczynnik ryzyka = 0,60; 95% CI = 0,49-0,73; $p < 0,00001$). Niezależna analiza wyników badań obrazowych pacjentów potwierdziła wyniki PFS uzyskane na podstawie oceny dokonanej przez badaczy. Mediana OS w całej populacji (n = 663) wyniosła 13,4 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem i 10,6 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka = 0,79 (95% CI = 0,65-0,95; $p = 0,01192$).

Podobnie jak w przypadku innych badań z zastosowaniem pemetreksedu, w badaniu JMEN obserwowano różnice skuteczności leczenia zależne od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n = 430, populacja analizowana niezależnie) mediana PFS wyniosła 4,4 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem i 1,8 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka = 0,47; 95% CI = 0,37-0,60; $p = 0,00001$. Mediana OS u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n = 481) wyniosła 15,5 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem i 10,3 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,70; 95% CI = 0,56-0,88; $p = 0,002$). Mediana OS łącznie z okresem leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa wyniosła 18,6 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem i 13,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,71; 95% CI = 0,56-0,88; $p = 0,002$).

Wyniki oceny PFS i OS pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej wskazują na brak przewagi leczenia pemetreksedem w porównaniu z placebo.

W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa pemetreksedu.

JMEN: Krzywe Kaplana Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej i czasu przeżycia całkowitego pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, leczonych pemetreksedem oraz pacjentów otrzymujących placebo:



PARAMOUNT

W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślełą próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego w ramach kontynuacji leczenia pemetreksesem z najlepszą terapią wspomagającą (BSC) (n = 359), z terapią polegającą na podawaniu placebo z najlepszą terapią wspomagającą (n = 180) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub z przerzutami (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii pierwszego rzutu pemetreksesem w skojarzeniu z cisplatyną. Spośród 939 pacjentów leczonych w pierwszym rzucie pemetreksesem w skojarzeniu z cisplatyną, 539 losowo przydzielono do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące polegające na podawaniu pemetreksedu lub placebo. Wśród losowo przydzielonych pacjentów, u 44,9% obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną a u 51,9% stwierdzono stabilizację choroby. Wymagano, aby stopień sprawności randomizowanych pacjentów wynosił 0 lub 1 w skali ECOG. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu pemetreksesem w skojarzeniu z cisplatyną do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego wynosiła 2,96 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i w grupie placebo. Losowo przydzieleni pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące do czasu progresji choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano od czasu randomizacji po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu. Mediana liczby cykli leczenia, które otrzymali pacjenci w ramach leczenia podtrzymującego pemetreksesem wyniosła odpowiednio 4 dla grupy otrzymującej pemetreksesem oraz 4 dla grupy otrzymującej placebo. Łącznie 169 pacjentów (47,1%) otrzymało ≥ 6 cykle leczenia podtrzymującego pemetreksesem, co po uwzględnieniu liczby cykli leczenia w I rzucie odpowiada łącznie co najmniej 10 cyklom leczenia pemetreksesem.

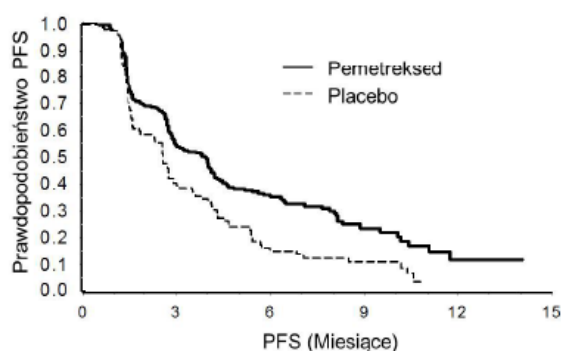
Osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej pemetreksesem w porównaniu z grupą placebo (n = 472, niezależna analiza populacji; mediana wyniosła odpowiednio 3,9 miesiąca i 2,6 miesiąca) (współczynnik ryzyka = 0,64; 95% CI = 0,51-0,81; p = 0,0002). Niezależna analiza wyników badań obrazowych wykonanych u pacjentów potwierdziła dokonaną przez badaczy ocenę PFS. Mediana PFS pacjentów zrandomizowanych do leczenia podtrzymującego oceniona przez badaczy od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu pemetreksesem w skojarzeniu z cisplatyną wyniosła 6,9 miesiąca w grupie leczonej pemetreksesem i 5,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

Podczas kontynuacji terapii pemetreksesem po leczeniu pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną (4 cykle) wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) w porównaniu z placebo (mediana 13,9 miesiąca vs. 11,0 miesiąca, współczynnik ryzyka = 0,78; 95% CI = 0,64-0,96; p = 0,0195). W momencie przeprowadzania końcowej analizy całkowitego przeżycia, 28,7% pacjentów z grupy otrzymującej pemetreksesem pozostawało przy życiu lub nie było dalej obserwowanych pod kątem przeżycia (ang. *lost to follow-up*) i 21,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Obiektywne wyniki leczenia

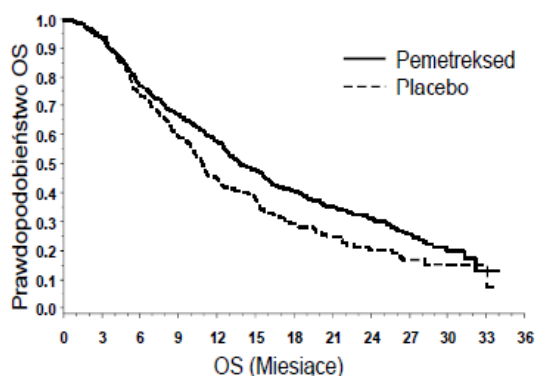
pemetrekselem były zgodne wśród badanych podgrup (również w podgrupach uwzględniających stopień zaawansowania choroby, odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, stopień sprawności w skali ECOG, palenie lub niepalenie tytoniu, płeć, typ histologiczny nowotworu oraz wiek) i podobne do uzyskanych podczas analizy nieskorygowanych wartości OS i PFS. Wskaźnik przeżyć rocznych i dwuletnich w grupie pacjentów otrzymujących pemetrekselem wyniósł odpowiednio 58% i 32%, a w grupie placebo 45% i 21%. Mediana OS mierzonego od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów otrzymujących pemetrekselem wyniosła 16,9 miesiąca a w grupie otrzymującej placebo 14,0 miesiące (współczynnik ryzyka = 0,78; 95% CI = 0,64-0,96). Odsetek pacjentów, którzy otrzymali dalsze leczenie po zakończeniu udziału w badaniu wyniósł 64,3% w grupie otrzymującej pemetrekselem i 71,7% w grupie placebo.

PARAMOUNT: krzywe Kaplana Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (PFS) i czasu całkowitego przeżycia (OS) w przypadku leczenia podtrzymującego pemetrekselem w ramach kontynuacji leczenia tym lekiem w porównaniu z placebo, u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (od czasu randomizacji)

Czas przeżycia wolny od progresji nowotworowej



Czas całkowitego przeżycia choroby



Profile bezpieczeństwa pemetrekselem w leczeniu podtrzymującym z dwóch badań JMEN i PARAMOUNT były podobne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne pemetrekselem oceniano po leczeniu w monoterapii u 426 pacjentów z różnymi odmianami złośliwych guzów litych. Wielkość dawki wynosiła od 0,2 do 838 mg/m² pc. Lek podawano we wlewie dożylnym przez 10 minut. Objętość dystrybucji pemetrekselem w stanie równowagi wynosi 9 l/m². Z badań *in vitro* wynika, że stopień wiązania pemetrekselem z białkami osocza krwi wynosi około 81%. Nie stwierdzono znaczącego wpływu stopni zaburzeń czynności nerek na wiązanie się leku z białkami osocza. Pemetrekselem w ograniczonym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Pemetrekselem jest wydalany głównie w moczu, w ciągu 24 godzin po podaniu, w moczu znajduje się 70% do 90% dawki w postaci niezmienionej. Z badań *in vitro* wynika, że pemetrekselem jest czynnie wydzielany za pośrednictwem transportera anionów organicznych-3 (ang. *organic anion transporter 3*, OAT3). Całkowity klirens ogólnoustrojowy pemetrekselem wynosi 91,8 ml/min, a okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny 90 ml/min) wynosi 3,5 godziny. Zmienność wartości klirensu oznaczanych u różnych pacjentów jest niewielka i wynosi 19,3%. Całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) na pemetrekselem i największe stężenie w osoczu zmieniają się proporcjonalnie do dawki. Właściwości farmakokinetyczne pemetrekselem u pacjentów poddawanych wielokrotnym cyklom leczenia pozostają takie same.

Podawana jednocześnie cisplatyna nie zmienia właściwości farmakokinetycznych pemetrekselem, podobnie jak doustna suplementacja kwasu foliowego i domięśniowa suplementacja witaminy B₁₂.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po podaniu pemetreksedu ciężarnym samicom myszy obserwowano zmniejszoną przeżywalność płodów, zmniejszenie masy ciała płodów, niepełne kostnienie niektórych struktur kostnych i rozszczepienie podniebienia.

Po podaniu pemetreksedu samcom myszy obserwowano szkodliwy wpływ na rozmnażanie, objawiający się zmniejszoną płodnością i zanikiem jąder. W badaniu, w którym psom rasy beagle przez 9 miesięcy podawano lek we wlewie dożylnym, obserwowano szkodliwy wpływ na jądra (zwyrodnienie lub martwicę nabłonka plemnikotwórczego). To wskazuje, że pemetreksed może zaburzać płodność osobników męskich. Nie badano wpływu na płodność samic.

Pemetreksed nie wykazywał działania mutagennego ani w teście aberracji chromosomalnych *in vitro* w komórkach jajnika chomika chińskiego, ani w teście Ames. *In vivo* w teście mikrojądrowym na myszach wykazano działanie klastogenne pemetreksedu.

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego pemetreksedu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Pemetreksed jest fizycznie niezgodny z rozcieńczalnikami zawierającymi wapń, w tym z roztworem Ringera z mleczanami do wstrzykiwań i roztworem Ringera do wstrzykiwań. Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka

Pemetrexed Glenmark, 100 mg: 1 rok

Pemetrexed Glenmark, 500 mg: 2 lata

Zrekonstruowany i rozcieńczony roztwór do wlewu

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną zrekonstruowanych roztworów pemetreksedu i rozcieńczonych roztworów do wlewu przechowywanych w lodówce przez okres 48 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik i zazwyczaj nie powinien być dłuższy niż 48 godzin w temperaturze 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pemetrexed Glenmark, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutylowej, z uszczelnieniem aluminiowym i jasnoszarym plastikowym zamknięciem typu flip-off w tekturowym pudełku, zawierająca 100 mg pemetreksedu.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Pemetrexed Glenmark, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Fiolka ze szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutylowej, z uszczelnieniem aluminiowym i ciemnoszarym plastikowym zamknięciem typu flip-off w tekturowym pudełku, zawierająca 500 mg pemetreksedu.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

1. Rekonstytucję i dalsze rozcieńczanie roztworu pemetreksedu do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć potrzebną dawkę i liczbę fiolek produktu Pemetrexed Glenmark. Każda fiolka zawiera nieco więcej pemetreksedu niż podano, co ułatwia dostarczenie ilości wymienionej na etykiecie.
3. Pemetrexed Glenmark, 100 mg
Zrekonstruować zawartość fiolek 100 mg w 4,2 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), uzyskując roztwór zawierający 25 mg/ml pemetreksedu.

Pemetrexed Glenmark, 500 mg

Zrekonstruować zawartość fiolek 500 mg w 20 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), uzyskując roztwór zawierający 25 mg/ml pemetreksedu.

Każdą fiolkę należy powoli obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, bezbarwny do barwy żółtej lub zielono-żółtej, co nie wpływa na jakość produktu. Wartość pH roztworu po odtworzeniu wynosi od 6,6 do 7,8. **Roztwór należy dalej rozcieńczyć.**

4. Odpowiednią objętość odtworzonego roztworu pemetreksedu należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), niezawierającego substancji konserwujących i podawać we wlewie dożylnym trwającym 10 minut.
5. Roztwory do infuzji z pemetrekselem przygotowane w sposób opisany powyżej wykazują zgodność z zestawami do infuzji i workami do infuzji, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny.
6. Produkty lecznicze stosowane pozajelitowo należy przed podaniem ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeśli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, leku nie należy podawać.
7. Roztwory pemetreksedu są przeznaczone do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania leku

Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z lekiem i przygotowywania roztworów do infuzji z pemetrekselem. Zaleca się używanie rękawiczek. W razie kontaktu roztworu pemetrekselem ze skórą należy niezwłocznie dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W razie kontaktu roztworu pemetrekselem z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Pemetrexed nie jest środkiem parzącym. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło podania pemetrekselem poza naczynie. Zgłoszono kilka przypadków podania pemetrekselem poza naczynie, które nie zostały ocenione przez badaczy jako poważne. W razie wynaczynienia należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynaczynienia innych substancji niepowodujących powstawania pęcherzy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pemetrexed Glenmark, 100 mg:

Pemetrexed Glenmark, 500 mg:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO